



(19) Országkód

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

218 158 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 94 03842
(22) A bejelentés napja: 1993. 11. 10.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
92/13615 1992. 11. 12. FR
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/FR 93/01103
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 94/11391

(51) Int. Cl.⁷

C 07 K 5/06

A 23 L 1/236

(40) A közzététel napja: 1996. 03. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 06. 28.

(72) (73) Feltalálók és szabadalmasok:

Nofre, Claude, Lyon (FR)

Tinti, Jean-Marie, Chassieu (FR)

(74) Képviseelő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Édesítőszerként alkalmas vegyületek, azokat tartalmazó
édesítőszer-készítmények, valamint eljárás azok előállítására**

KIVONAT

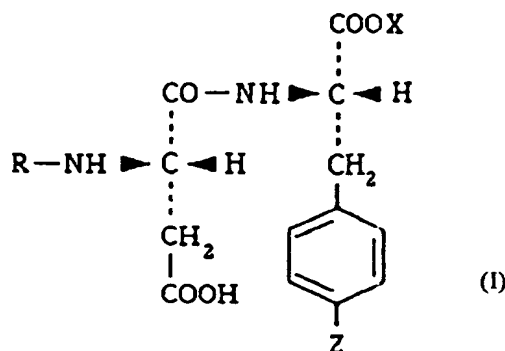
A találmány szerinti édesítőszer vagy fiziológiásan elfogadható sói (I) általános képletében

R jelentése $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$ vagy $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$ képletű csoport, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, ciklopentil-metil-, ciklohexil-metil-, 3-fenil-propil-, 3-metil-3-fenil-propil-, 3,3-dimetil-ciklopentil-, 3-metil-ciklohexil-, 3,3,5,5-tetrametil-ciklohexil-, 2-hidroxi-ciklohexil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-propil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-propenil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-propil- vagy 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-2-propenil-csoport,

X jelentése CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ vagy $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ képletű csoport és

Z jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport.

A találmány tárgyköréhez tartoznak továbbá a fenti édesítőszereket tartalmazó édesítőszer-készítmények és előállítási eljárásuk, valamint eljárás ilyen vegyületek előállítására. A találmány szerinti eljárás során egy (II) általános képletű vegyületet – amely képletben X és Z jelentése a fentiekben megadott – az előállítandó vegyület R csoportjának megfelelően helyettesített aldehiddel vagy ketonnal kondenzáltatnak, majd a kapott inint *in situ* nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-)-tal redukálják, ahol R jelentése a fentiekben megadott.



A leírás terjedelme 10 oldal (ezen belül 4 lap ábra)

BEST AVAILABLE COPY

HU 218 158 B

A találmány aszpartámból származtatott, új vegyületekre vonatkozik, amelyek alkalmasak édesítőszerként. A találmány továbbá ilyen vegyületeket tartalmazó édesítőszerkészítményekre, valamint ezen vegyületek és ezeket tartalmazó édesítőszerkészítmények előállítására vonatkozik.

Ezek az új vegyületek különösen alkalmasak számos termék, így italok, élelmiszerek, édességek, cukrászsütemények, rágógumik, higiénés termékek és pipe-recikkek, valamint kozmetikai, gyógyászati és állatgyógyászati termékek édesítésére.

Ismeretes, hogy az ipari léptékű alkalmazhatósághoz egy édesítőszernek először olyan nagyfokú édesítő-képességgel kell rendelkeznie, ami lehetővé teszi a használatával járó költségek csökkentését, másodszor pedig kielégítő – azaz a használat körülményeivel összeférhető – stabilitást kell mutatnia.

A jelenleg kereskedelmi forgalomban kapható édesítőszerkészítmények között a legnagyobb mértékben az aszpartám néven ismert, (A) képletű N-L- α -aszpartil-L-fenil-alanin-1-metil-észtert használják (US 3 492 131). E vegyület egyik legnagyobb előnye két természetes aminosavon, nevezetesen a L-aszparaginsavon és az L-fenil-alaninon alapuló kémiai felépítése. E vegyület viszonylag gyenge édesítőképesége azonos tömegre vonatkoztatva a szacharóz 120–180-szorosának felel meg. Kitűnő organoleptikus tulajdonságai ellenére e vegyület fő hátrányai: viszonylag csekély édesítőképesége miatt költséges termék, és az édesítőszerkészítmény használatának bizonyos körülményei között, különösen semleges közegben mutatott viszonylag csekély stabilitása korlátozza ipari alkalmazásának lehetőségeit.

Aszparaginsav N-arilszármazékairól és azok amidjairól ismertették, hogy enkafalinázt és aminoszteridázt gátló hatásúak [J. Enzyme Inhibition, 5., (2) 133–149. (1991)]. E vegyületek fenil-alaninból származtatott molekuláris szerkezetük nem tartalmaznak, továbbá édesítőképeségükéről sem számoltak be.

A fentiek alapján az élelmiszeriparban igény mutatkozik új édesítőszer iránt, amely nagy édesítőképeséget mutat, így lehetővé teszi a költségek csökkentését, és – különösen semleges közegben – legalább olyan stabil, mint az aszpartám, vagy pedig stabilitása meghaladja az aszpartámét. Ezért számos édes dipeptidet vagy dipeptidanalógot szintetizáltak [Janusz, J. M.: Progress in Sweeteners (szerkesztő: Grenby, T. H.), Elsevier, London, 1989, 1–46.], azonban eddig az aszpartám kivételével egyikük sem elégítette ki az édesítőszerrel szemben támasztott fő követelményeket, nevezetesen: a kitűnő organoleptikus tulajdonságokat, a használat költségeinek csökkentése céljából kellően nagy édesítőképeséget és kielégítő stabilitást.

Meglepő módon azt állapítottuk meg, hogy az aszpartám édesítőképeségét jelentős mértékben növelhetjük azáltal, hogy bizonyos csoportokat, különösen megfelelően megválasztott szénhidrogéncsoportokat kapcsolunk az aszpartám szabad aminoszteridjához. Ily módon az aszpartám édesítőképeségét akár 80-szorosára növelhetjük, ahol az édesítőképeség az R csoport sajátos természetétől függően változik. A találmány alapját ez a felismerés képezi.

Hasonló eredmények figyelhetők meg az N-L- α -aszpartil- α -fenil-alanin etil-, izopropil-, propil- és terc-butil-észtereire (US 3 492 131), valamint az N-L- α -aszpartil-L-tirozin-1-metil-észter (US 3 475 403) esetében.

A fentiek alapján a találmány (I) általános képletű vegyületek és fiziológiásan elfogadható sóik, amely képletben

R jelentése $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$ vagy $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$ képletű csoport, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, ciklopentil-metil-, ciklohexil-metil-, 3-fenil-propil-, 3-metil-3-fenil-propil-, 3,3-dimetil-ciklopentil-, 3-metil-ciklohexil-, 3,3,5,5-tetrametil-ciklohexil-, 2-hidroxi-ciklohexil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-propil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-propenil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-propil- vagy 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-2-propenil-csoport,

X jelentése CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ vagy $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ képletű csoport és

Z jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport.

Nagy édesítőképeségű, N-helyettesített aszpartámszármazékok megismerhetők a technika állásából. EP 0 107 597 (US 4 645 678) aszpartám olyan N-fenil-karbamoil- vagy N-fenil-tiokarbamoil-származékait írja le, amelynek édesítőképesége a szacharózénak akár 55 000-szerese is lehet. Ezen N-fenil-karbamoil- vagy N-fenil-tiokarbamoil-csoportok és a találmány szerinti vegyületek N-szénhidrogéncsoportjai között azonban nincs szerkezeti hasonlóság.

További N-helyettesített aszpartámszármazékokat is ismertettek (lásd Janusz, J. M. előzőekben idézett munkáját), azonban ezek a vegyületek sem mutattak szerkezeti hasonlóságot a találmány szerinti N-szénhidrogén-származékokkal.

A technika állása ténylegesen szakmai előítéletet tartalmazott, amely a szakember figyelmét eltérítette attól, hogy aszpartám nagy édesítőképeségű N-szénhidrogén-származékait kutassa. Az aszpartám irodalomban ismertett egyetlen N-szénhidrogén-származékát, nevezetesen a (B) képletű N-(N,N-dimetil-L- α -aszpartil)-L-fenil-alanin-1-metil-észtert ugyanis keserű ízű vegyületként ismertették [Mazur R. H. és munkatársai: J. Amer. Chem. Soc., 91., 2684–2691. (1969)].

Vizsgálataink azt a megfigyelést eredményezték, hogy az aszpartám N-szénhidrogén-származékainak organoleptikus tulajdonságai egyáltalán nem becsülhetők meg előre, és szerkezetileg nagyon hasonló szénhidrogéncsoportok esetéről esetre édes, keserű-édes, keserű vagy íztelen aszpartámszármazékokhoz vezethetnek. Ezenkívül az EP 0 338 946 (US 4 935 517) dokumentumban a L-aszparaginsav ($n=1$) vagy L-glutaminsav ($n=2$) olyan (III) általános képletű N-szénhidrogén-származékait ismertették, amely képletben R jelentése 5–13 szénatomos telített vagy telítetlen aciklusos, ciklusos vagy vegyes szénhidrogéncsoport, R' jelentése 4-ciano-fenil-, 2-ciano-pirid-5-il- vagy 2-ciano-piridin-5-il-csoport, és n értéke 1 vagy 2.

A találmány szerinti vegyületek abban különböznek a technika állásából ismert ezen vegyületektől, hogy sa-

játos L-aszparaginsav-származékok, olyan R' csoportot tartalmaznak, amely nem mutat szerkezeti analógiát az EP 0 338 946 dokumentumban ismertetettekkel, továbbá aktivitásuk nagyon sajátos N-szénhidrogén-csoportok megválasztásától függ.

A szerkezet/aktivitás viszonya terén lefolytatott vizsgálataink ténylegesen ahhoz a megfigyeléshez vezettek, hogy az EP 0 338 946 dokumentumban a leghatásosabbként ismertetett N-szénhidrogéncsoportok aszpartámmal kombinálva keserű vagy keserű-édes vegyületekhez vezetnek. Különösképpen fennáll ez a tény az N-heptilcsoport esetén, amely a technika állásához tartozó dokumentum szerint az egyik legédeesebb vegyületet adja, míg viszont aszpartámmal kombinálva nagyon keserű utóízzel rendelkező vegyületet eredményez.

Azt is igazoltuk, hogy a találmány szerinti vegyületek stabilitása az élelmiszer-készítmények előállítása során szokásos körülmények között meghaladja az aszpartámét. Ez az előny annál fontosabb, minthogy az aszpartám használatát korlátozó tényezők egyike bizonyos élelmiszer-készítményekben közel semleges, azaz 7 körüli pH-jú közegekben mutatott nagyon csekély stabilitásából ered. Ez gyakran előfordul tejtermékek, cukrászsütemények vagy magas hőmérsékletű főzést igénylő további készítmények, rágógumi és fogpaszta esetén.

70 °C hőmérsékleten 7-es pH-jú vizes oldatban hosszú időtartamú hevítés útján lefolytatott gyorsított öregedési vizsgálatok során egy jellegzetes, a szacharózhhoz viszonyítva 10 000-szeres édesítőképességű, találmány szerinti vegyület, az N-[N-(3,3-dimetil-butil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észter felezési ideje mintegy 6 óra, míg hasonló körülmények között az aszpartám felezési ideje csak 10 perc. A találmány szerinti vegyület stabilitása így 36-szorosa az aszpartám stabilitásának. Hasonló eredményeket kaptunk a találmány szerinti egyéb vegyületek esetén is.

Azt is igazoltuk, hogy a találmány szerinti vegyületek stabilitása 3-as körüli pH-jú savanyú közegekben legalább eléri vagy meghaladja az ismert vegyületekét. Az említett pH jellemző az üdítőitalokra, amelyek az édesítőszer egyik fő alkalmazási területét jelentik.

Nagy édesítőképességük révén a találmány szerinti vegyületek aszpartámhoz viszonyított további előnye az, hogy élelmiszerekben történő alkalmazásuk során nagyon csekély mennyiségű hatóanyagot lehet használni. Ennek következtében az aszpartám bizonyos alkotórészeinek, nevezetesen az L-fenil-alaninnak és a metanolnak gyakran vitatott jelenléte élelmiszertermékekben jelentősen csökkenthető a találmány szerinti édesítőszer használatá révén. Így 1 l üdítőitalban lévő 550 mg aszpartám helyettesíthető a találmány leírásában ismertetett N-[N-(3,3-dimetil-butil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észter 7 mg-jával, és ezáltal a kényszerűen elfogyasztott L-fenil-alanin és metanol mennyisége 80-ad részére csökkenthető azonos organoleptikus tulajdonságok megtartása mellett.

A fentiek alapján a találmány első ízben biztosítja aszpartám új N-szénhidrogén-származékait vagy annak analógjait, amelyek egyidejűleg kitűnő organoleptikus

tulajdonságokat és nagy, azonos tömegre vonatkoztatva a szacharóz édesítőképességének 10 000-szereséig terjedő édesítőképességet mutatnak, és amelyek stabilitása legalább eléri vagy meghaladja az aszpartámét, amelynek révén az élelmiszer-készítményekben történő alkalmazás lehetősége megnő.

A találmány különösen előnyös változatai az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (Ia) általános képletű vegyületek, amely képletben R jelentése a fenti.

A találmány szerinti különösen előnyös megoldások az (1) képletű N-[N-(3,3-dimetil-butil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észter (az I. táblázat 6. vegyülete) vagy a (2) képletű N-[N-(3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-propil]-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észter (az I. táblázat 18. vegyülete), vagy pedig a (3) képletű N-[N-(3-fenil-propil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észter (az I. táblázat 12. vegyülete).

A találmány szerinti vegyületeket fiziológiailag elfogadható szervesen vagy szerves savakkal vagy bázisokkal sókká is alakíthatjuk, ennek következtében megnő a vegyületek oldhatósága. A találmány szerinti vegyületek előnyösen hidrogén-kloriddal alkotott só alakjában vagy nátrium-, kálium-, ammónium-, kalcium- vagy magnéziumsók alakjában vannak jelen.

A találmány továbbá édesítőszer-készítmények, amelyekben édesítőszerként legalább egy fenti vegyület van jelen, valamint eljárás a fenti vegyületeket tartalmazó, az előzőekben tárgyalt különböző termékekben használt édesítőszer előállítására.

A találmány szerinti édesítőszerkeket bármilyen ehető termékhez hozzáadhatjuk, amelynek édes ízt akarunk kölcsönözni, feltéve, hogy a kívánt édes íz eléréséhez elegendő mennyiségben adagoljuk. Az édesítőszer optimális felhasználási koncentrációja számos tényezőtől függ, így többek között az édesítőszer édesítőképességétől, a termékek tárolási és felhasználási körülményeitől, a termékek sajátos alkotórészeitől és az édes íz kívánt mértékétől. Ehető termék eléréséhez alkalmazandó édesítőszer optimális mennyiségét szakember rutinszerű érzékszervi vizsgálatok útján könnyen meghatározhatja. A találmány szerinti édesítőszerkeket az ehető termék 1 kg vagy 1 l mennyiségére vonatkoztatva – a vegyület édesítőképességétől függően – általában 0,5–50 mg mennyiségben adjuk az ehető termékekhez. A tömény termékek nyilvánvalóan nagyobb mennyiségű édesítőszer tartalmaznak, és ezeket a tervezett végső felhasználásnak megfelelően később hígítják.

A találmány szerinti édesítőszerkeket az édesítendő termékekhez hozzáadhatjuk tiszta alakban, nagy édesítőképességük következtében azonban ezeket a vegyületeket általában megfelelő hordozóval vagy szaporítóanyaggal keverjük.

Megfelelő hordozók vagy szaporítóanyagok lehetnek: polidextróz, keményítő, malátadextrinek, cellulóz, metil-cellulóz, karboxi-metil-cellulóz és egyéb cellulóz-származékok, nátrium-alginát, pektinek, gyanták, tej-cukor, malátacukor, glükóz, leucin, glicerin, mannitol, szorbitol, nátrium-hidrogén-karbonát, foszforsav, citromsav, borkósav, fumársav, benzoészav, szorbinsav és

propionsav, továbbá azok nátrium-, kálium- és kalciumsói, valamint azok ekvivalensei.

A találmány szerinti édesítőszereket ehető készítményekben alkalmazhatjuk egyedüli édesítőszerként vagy további édesítőszerekkel együtt, amelyek többek között lehetnek szacharóz, keményítőszörp, gyümölcscukor, édes dipeptidszármazékok vagy analógjaik (aszpartám, alitám), neoheszperidin-dihidroalkon, hidrogénezett izomaltóz, szteviozid, L-cukrok, glicirizin, xilitol, szorbitol, mannitol, aceszulfám, szacharin és nátrium-, kálium-, ammónium- és kalciumsója, ciklámsav és nátrium-, kálium- és kalciumsója, szukralóz, monellin, taurin és azok ekvivalensei.

A találmány szerinti vegyületeket előállíthatjuk számos, a szakirodalomban ismertett eljárással. Ezért a találmány továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyület előállítására. Az eljárás során egy (II) általános képletű vegyületet – amely képletben X és Z jelentése a fentiekben megadott – az előállítandó vegyület R csoportjának megfelelően helyettesített aldehiddel vagy ketonnal kondenzáltatunk, majd a kapott imint *in situ* nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-)-tal redukáljuk, ahol R jelentése a fenti.

Ezt a redukív N-monoalkilezési eljárást a szakirodalom ismertette [Ohfuné és munkatársai: Chemistry Letters, 1984, 441–444].

A találmány szerinti olyan vegyületet, ahol R jelentése $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$ képletű csoport, előállíthatunk kereskedelmi forgalomban kapható $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CHO}$ képletű 3,3-dimetil-butiraldehid aldehidprekurzorból.

Megjegyezzük, hogy a találmány szerinti vegyületeket közvetlenül aszpartámból vagy analógjaiból állítjuk elő. Ami az aszpartámszármazékokat illeti, ez különösen jelentős előny, minthogy az aszpartám olyan kereskedelmi termék, amelynek szintézise tökéletesen megoldott.

A találmány szerinti vegyületek tisztítását sav vagy só alakban ismert eljárásokkal, így kristályosítás vagy kromatográfia útján folytatjuk le. Szerkezetüket és tisztaságukat hagyományos eljárásokkal (vékonyréteg-kromatográfia, nagy teljesítőképességű folyadékkromatográfia, infravörös-spektrometria, mágneses magrezonancia és elemanalízis útján) ellenőrizzük.

A következőkben gyakorlati példákon keresztül szemléltetjük a találmány megvalósítását és a találmányból eredő előnyöket.

Ezekben a példákban az ismertett vegyületek édesítőképességét 8, gyakorlott szakemberből álló csoport határozta meg. Ez különböző koncentrációjú vizes oldatokban lévő vegyületek ízének 2, 5 vagy 10 tömeg%-os szacharóz referenciaoldatokkal való összehasonlítása út-

ján történt. A szacharózzal összehasonlított vegyület édesítőképessége ennek alapján az illető vegyület és a szacharóz közötti, azonos édesítőintenzitás esetére meghatározott tömegarányának felel meg, azaz amikor a vizsgált vegyület oldatának és a szacharóz referenciaoldatának az édes ízét a vizsgálatot végzők többsége azonos édesítőintenzitásúnak tekinti.

A találmány szerinti vegyületek és aszpartám stabilitását nagy teljesítőképességű folyadékkromatográfiás eljárással (HPLC) határoztuk meg. Ennek során megállapítottuk savanyú (foszfátpufferral 3-as pH-ra puffertolt) közegben vagy semleges (foszfátpufferral 7-es pH-ra puffertolt) közegben 70 °C hőmérsékleten lefolytatott gyorsított öregedési vizsgálat után visszamaradó termék mennyiségét. Az ily módon vizsgált vegyületek stabilitását a felezési idő (az 50%-os bomlásnak megfelelő idő) útján állapítottuk meg.

Előállítási példa

Az (I) képletű N-[N-(3,3-dimetil-butil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észtert (az I. táblázat 6. vegyületét) a következő módon állítjuk elő.

4 g (39,8 mmol), kereskedelmi forgalomban kapható 3,3-dimetil-butiraldehidet 10,6 g (36,2 mmol) aszpartám és 1,6 g (25,3 mmol) nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-) 50 ml metanolban lévő elegyéhez adjuk. Az oldatot 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuum alatt száraz állapot eléréséig betöményítjük. A kapott maradékot 1 mol/l koncentrációjú vizes sósavoldatban vesszük fel mindaddig, míg a pH értéke közelítőleg semleges lesz. A képződött gyantászerű csapadékot szűrjük, vákuumban szárítjuk, majd etanol és víz (1:1 térfogatarányú) elegyből vagy acetonnitrilből átkristályosítva 9 g N-[N-(3,3-dimetil-butil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észtert kapunk (kitermelés: 62%).

A kapott vegyület édesítőképessége 2, 5 és 10 tömeg%-os szacharózoldathoz hasonlítva azonos tömegre vonatkoztatva a szacharóz 10 000-szeresének felel meg.

Aszpartámmal összehasonlítva a fenti vegyület 7 mg/l koncentrációjú vizes oldata édesítőintenzitásában kifejezve 550 mg/l koncentrációjú aszpartámoldatnak felel meg, eszerint a fenti vegyület édesítőképessége mintegy 80-szorosa az aszpartámnak.

Az I. táblázat további találmány szerinti vegyületek édesítőképességét tünteti fel, amely vegyületeket aszpartámból kaptunk a fenti eljáráshoz hasonló, a szakember számára egyértelmű módon. Az édesítőképességet 2 tömeg%-os szacharózoldathoz viszonyítva határoztuk meg.

I. táblázat
(Ia) általános képletű vegyületek

A vegyület száma	R	Édesítőképesség
1.	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	400
2.	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$	500
3.	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$	1300

I. táblázat (folytatás)

A vegyület száma	R	Édesítőképesség
4.	(R,S)-CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂	900
5.	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCH ₂	2 000
6.	(CH ₃) ₃ CCH ₂ CH ₂	10 000
7.	ciklohexil	800
8.	cikloheptil	900
9.	ciklooktil	1 000
10.	ciklopentil-metil	1 500
11.	ciklohexil-metil	800
12.	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CH ₂	1 500
13.	(R,S)-C ₆ H ₅ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂	1 200
14.	3,3-dimetil-ciklopentil	150
15.	(R,S)-3-metil-ciklohexil	1 000
16.	3,3,5,5-tetrametil-ciklohexil	1 000
17.	(R,S)-2-hidroxi-ciklohexil	800
18.	(3-OCH ₃ ,4-OH)C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	2 500
19.	(3-OCH ₃ ,4-OH)C ₆ H ₃ CH=CHCH ₂	2 000
20.	(R,S)-(3-OCH ₃ ,4-OH)C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	500
21.	(R,S)-(3-OCH ₃ ,4-OH)C ₆ H ₃ CH=CHCH(CH ₃)	500

További (Ia) általános képletű vegyületek édesítő-képességére megállapítottuk, hogy szacharózhoz viszonyítva az N-[N-(3,3-dimetil-butil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-etil-észtere 2000-szeres, míg az N-[N-(3,3-dimetil-butil)-L- α -aszpartil]-L-tirozin-1-metil-észter 4000-szeres (2 tömeg%-os szacharózoldattal összehasonlítva).

A csatolt 1. ábra néhány találmány szerinti vegyület aszpartámhoz (a görbe) viszonyított stabilitási görbéjének összehasonlító diagramja, amelybe az I. táblázat 2., 5. és 6. vegyületét (b, c, illetve d görbe) vontuk be. Ezeket a görbéket gyorsított öregedés során kaptuk, miközben az 1 g/l koncentrációjú oldatokat 3-as pH-jú savanyú közegben 70 °C hőmérsékleten hevítettük. Ilyen vizsgálati körülmények között az aszpartám felezési ideje mintegy 24 óra, míg a találmány szerinti vegyületek felezési ideje 35 óra (2. vegyület), 96 óra (5. vegyület) és 55 óra (6. vegyület), ami az aszpartámét akár 4-szeresen meghaladó stabilitásnak felel meg.

A csatolt 2. ábra néhány találmány szerinti vegyület aszpartámhoz (a görbe) viszonyított stabilitási görbéjének összehasonlító diagramja, amelybe az I. táblázat 2., 5. és 6. vegyületét (b, c, illetve d görbe) vontuk be. Ezeket a görbéket gyorsított öregedés során kaptuk, miközben az 1 g/l koncentrációjú oldatokat 7-es pH-jú semleges közegben 70 °C hőmérsékleten hevítettük. Ilyen vizsgálati körülmények között az aszpartám felezési ideje nagyon rövid, mintegy 10 perc, míg a találmány szerinti vegyületek felezési ideje 4 óra 15 perc (2. vegyület), 2 óra (5. vegyület) és 10 óra (6. vegyület), ami az aszpartámét akár 60-szorosan meghaladó stabilitásnak felel meg.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek és fiziológiásan elfogadható sóik, *azzal jellemezve*, hogy a képletben R jelentése CH₃(CH₂)₂CH₂, (CH₃)₂CHCH₂, (CH₃)₂CHCH₂CH₂, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂, (CH₃CH₂)₂CHCH₂ vagy (CH₃)₃CCH₂CH₂ képletű csoport, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, ciklopentil-metil-, ciklohexil-metil-, 3-fenil-propil-, 3-metil-3-fenil-propil-, 3,3-dimetil-ciklopentil-, 3-metil-ciklohexil-, 3,3,5,5-tetrametil-ciklohexil-, 2-hidroxi-ciklohexil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-propil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-propenil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-propil- vagy 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-2-propenil-csoport,

X jelentése CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₃ vagy C(CH₃)₃ képletű csoport és

Z jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (Ia) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy a képletben R jelentése az 1. igénypontban megadott.

3. A 2. igénypont szerinti vegyület, *azzal jellemezve*, hogy (1) képletű N-[N-(3,3-dimetil-butil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észter.

4. A 2. igénypont szerinti vegyület, *azzal jellemezve*, hogy (2) képletű N-{N-[3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-propil]-L- α -aszpartil}-L-fenil-alanin.

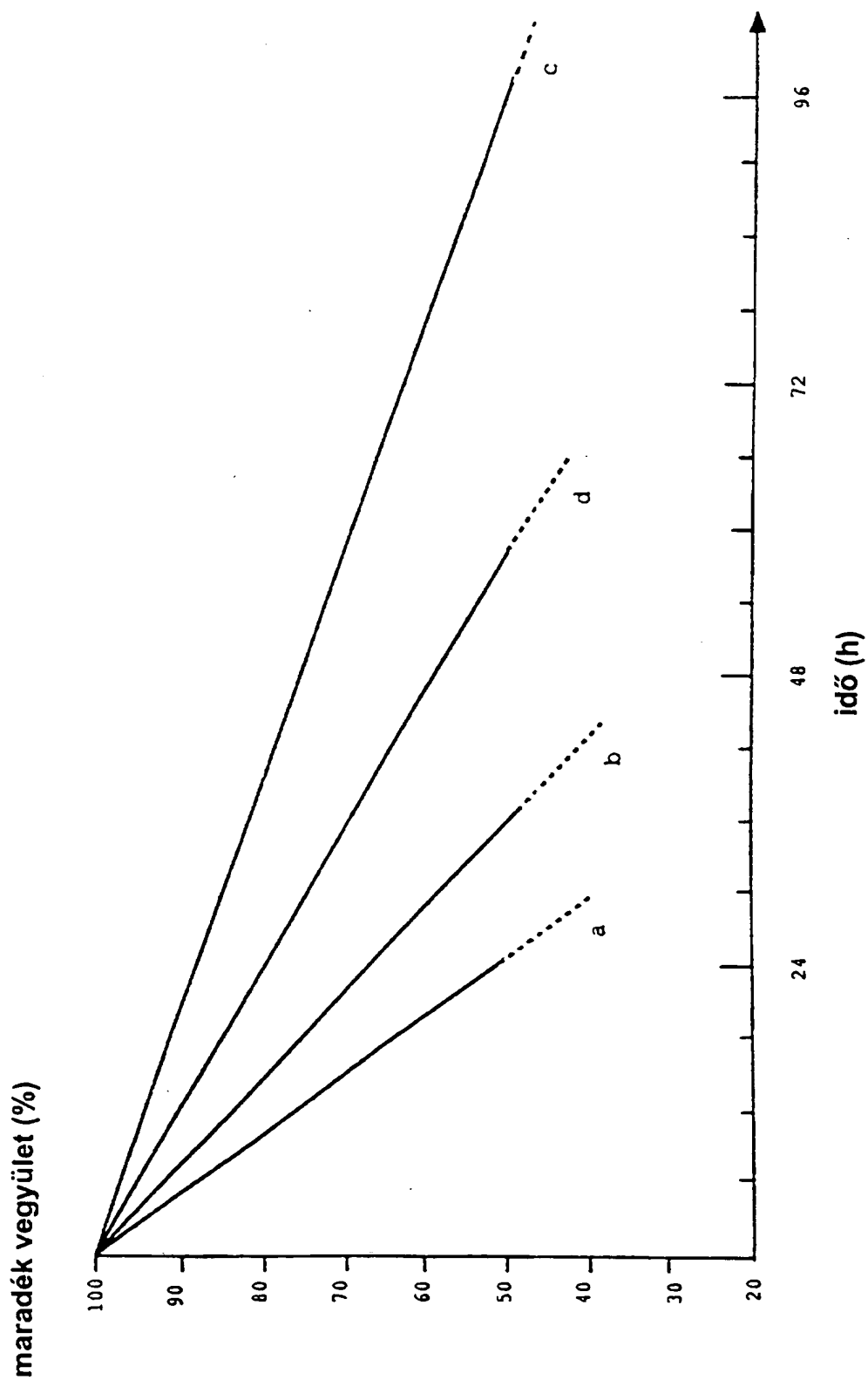
5. A 2. igénypont szerinti vegyület, *azzal jellemezve*, hogy (3) képletű N-[N-(3-fenil-propil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észter.

6. Édesítőszer-készítmény, *azzal jellemezve*, hogy édesítőszerként legalább egy 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

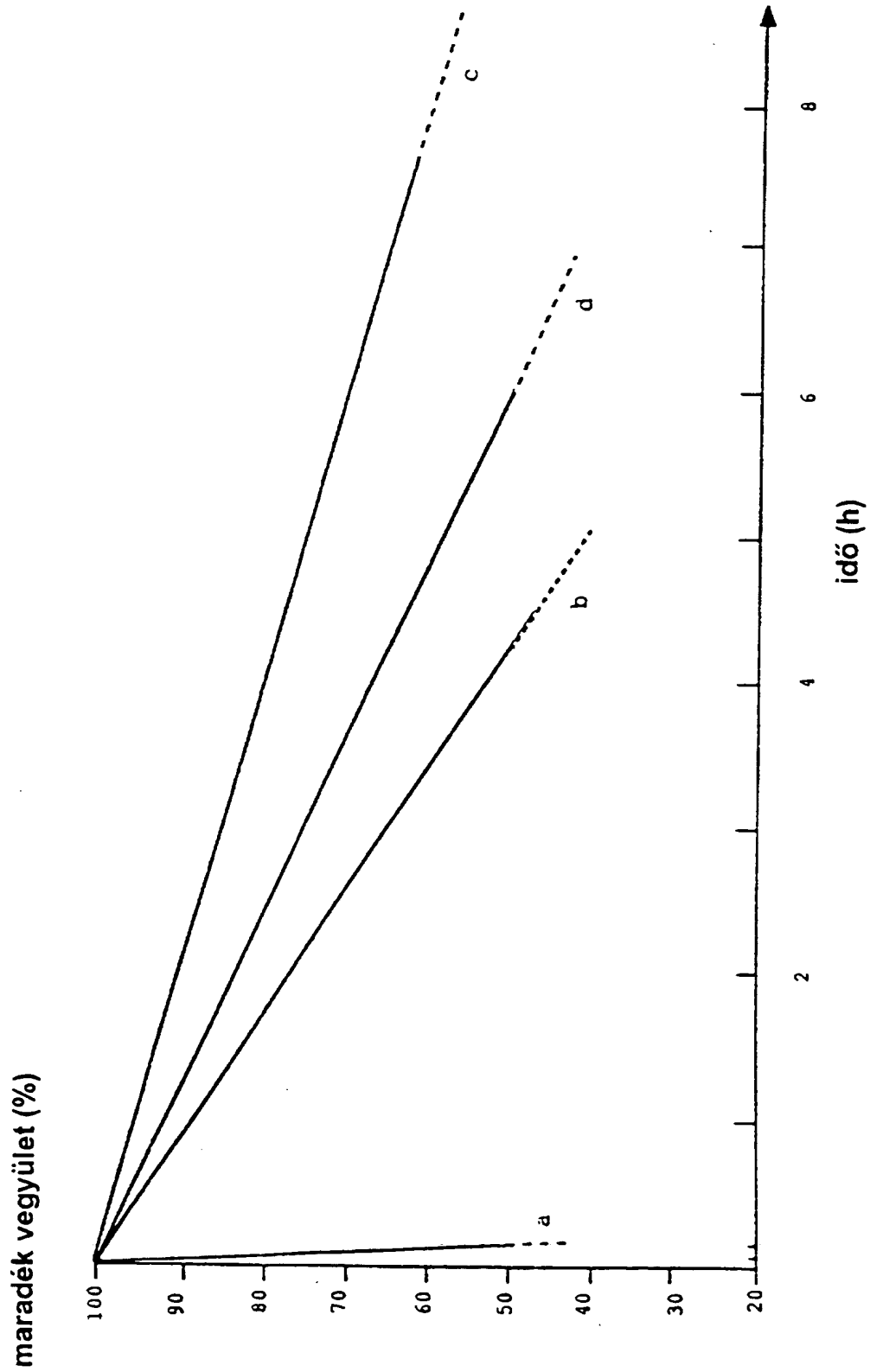
7. Eljárás édesítőszer-készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy édesítőszerként legalább egy 1. igénypont szerinti vegyületet édesítőszer-készítményekben szokásos egyéb alkotórészekkel keverünk össze.

5

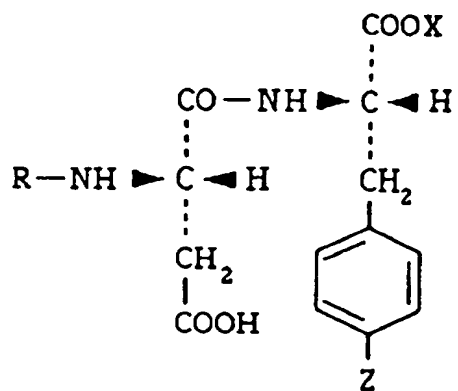
8. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – amely képletben X és Z jelentése az 1. igénypontban megadott – az előállítandó vegyület R csoportjának megfelelően helyettesített aldehiddel vagy ketonnal kondenzáltatunk, majd a kapott imint *in situ* nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-)-tal redukáljuk, ahol R jelentése az 1. igénypontban megadott.



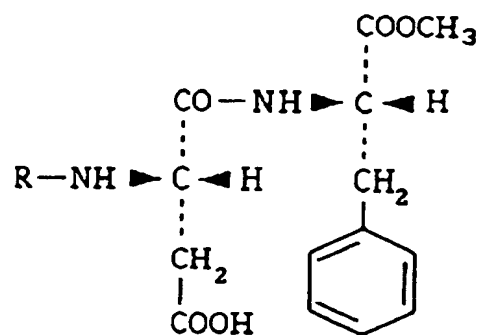
1. ÁBRA



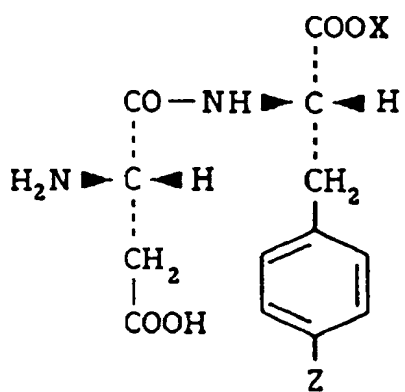
2. ÁBRA



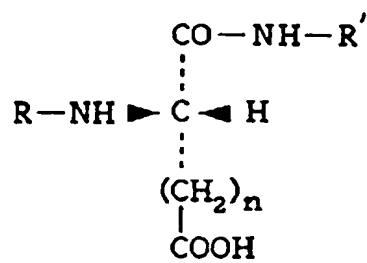
(I)



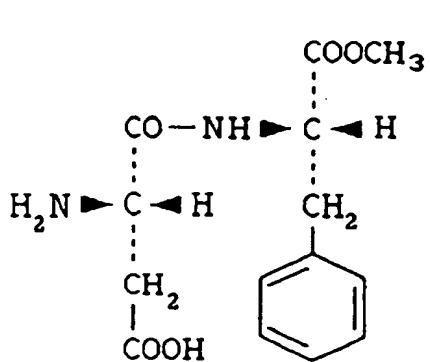
(Ia)



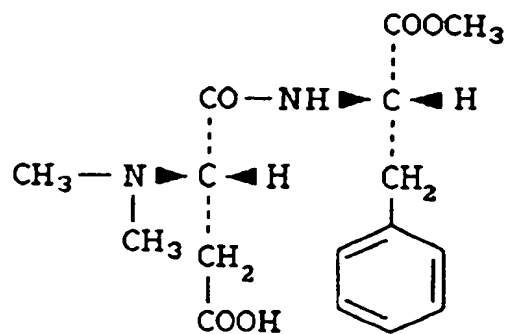
(II)



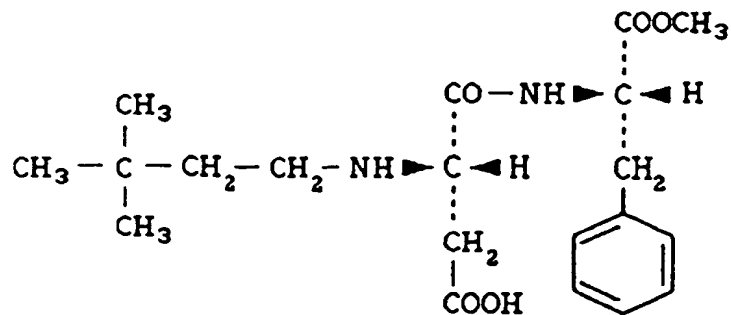
(III)



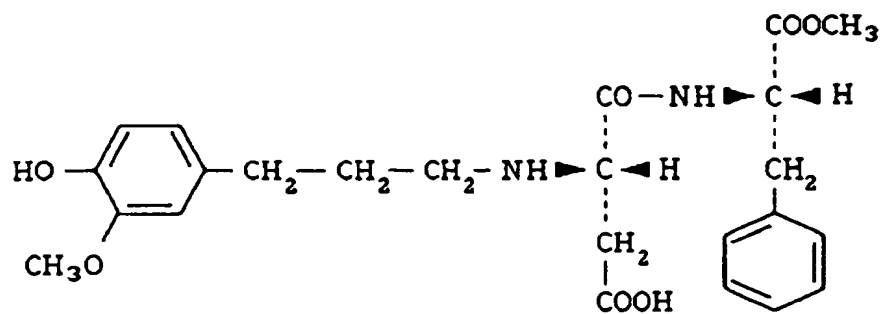
(A)



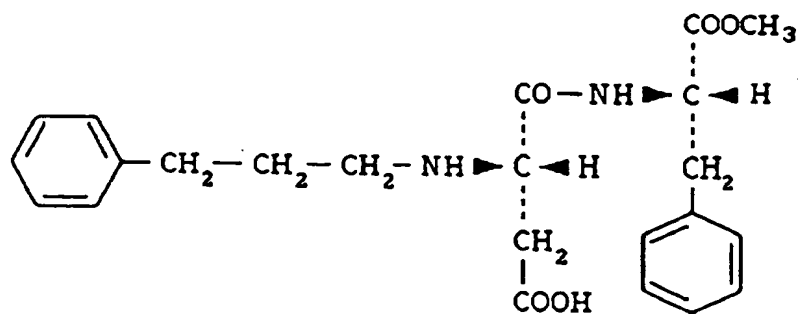
(B)



(1)



(2)



(3)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.